TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr P. MULON

PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1907

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13

TITRES

Externe des hôpitaux, 1892-1898.

Lauréat de l'Assistance publique, médaille de bronze.

Docteur en médecine, 1901.

Lauréat de la Faculté de Médecine. Prix de thèse, 1901.
(Médaille de bronze)

ENSEIGNEMENT

Aide-préparateur aux Travaux pratiques d'Histologie, 1895-1898.

Préparateur aux Travaux pratiques d'Histologie, 1898-1907.

Préparateur du Cours professoral d'Histologie
(M. Launois, agrégé chargé de cours)
1900-1901, 1902-1903, 1903-1904, 1905-1906,
Et des Conférences d'Histologie, 1898-1907.

Conférences théoriques et pratiques d'Histologie, au Laboratoire des Travaux pratiques d'Histologie, 1896-1907.



TRAVAUX SCIENTIFIQUES

1. **Texte de l'édition française de l'Atlas-manuel d'histologie** de SOBOTTA, 157 pages in-16, préface de M. le docteur LAUNOIS, professeur agrégé, Paris, J.-B. Baillère, 1903.
2. **Traduction du Manuel technique d'histologie du Professeur Stöhr**, 514 pages in-8 jésus. (Paris, Steinheil, 1904, préface de M. le professeur CORNIL).

1901

3. **Applications médicales de la cryoscopie.** Thèse de doctorat.

1902

4. **Notes sur la constitution du corps cellulaire des cellules dites « spongieuses » des capsules surrénales chez le cobaye et chez le chien.** *C. r. Soc. Biologie*, 22 novembre 1902.
5. **Excrétion des capsules surrénales du cobaye dans les vaisseaux sanguins.** *C. r. Soc. Biologie*, 27 décembre 1902.

1903

6. **Note sur une localisation de la lécithine dans les capsules surrénales du cobaye.** *C. r. Soc. Biologie*, 17 janvier 1903.
7. **Les cellules cyanophiles de l'hypophyse chez la femme enceinte** (en collaboration avec M. LAUNOIS, professeur agrégé). *C. r. Soc. Biologie*, 4 avril 1903.

8. **Note sur une réaction colorante de la graisse des capsules surrénales du cobaye.** *C. r. Soc. Biologie*, 4 avril 1903.
9. **Étude sur l'hypophyse humaine à la fin de la gestation** (en collaboration avec M. LAUNOIS). *C. r. de l'Association des Anatomistes*, Liège, 1903.
10. **Sur le pigment des capsules surrénales chez le cobaye.** *C. r. de l'Association des Anatomistes*, Liège.
11. **Divisions nucléaires et rôle germinatif de la couche glomérulaire des capsules surrénales du cobaye.** *C. r. Soc. Biologie*, mai 1903.
12. **Réaction de Vulpian au niveau des corps surrénaux des plagiostomes.** *C. r. Soc. Biologie*, octobre 1903.

1904

13. **Sur une réaction de l'adrénaline « in vitro »; son application à l'étude des surrénales.** *C. r. Soc. Biologie*, janvier 1904.
14. **Spécificité de la réaction chromaffine : glandes adrénalogènes.** *C. r. Soc. Biologie*, janvier 1904.
15. **Action de l'acide osmique sur la graisse surrénale et sur les graisses en général.** *C. r. Association des Anatomistes*, Toulouse, 1904.
16. **Reconstructions plastiques des phases du développement de l'hypophyse chez l'embryon humain** (en collaboration avec M. LAUNOIS). *C. r. Association des Anatomistes*, Toulouse, 1904.
17. **Action de l'acide osmique sur les graisses.** *Bibliographie anatomique*, fasc. 4, t. XIII.
18. **Les glandes hypertensives ou organes chromaffines.** *Archives générales de médecine*, 81e année, t. II.
19. **Graisse intra-nucléaire dans la surrénale des mammifères.** *C. r. Académie des Sciences*, décembre 1904.

1905

20. **Sur le pigment des capsules surrénales (cobaye).** *Bibliographie anatomique*, t. XIV, fasc. 3.

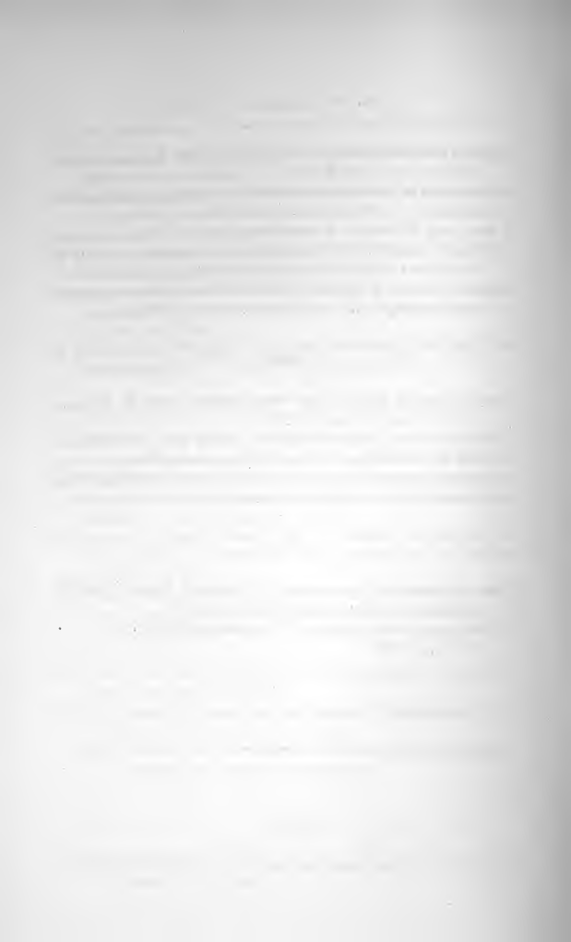
21. **Sur la réaction osmique de la médullaire des surrénales.** *C. r. Soc. Biologie*, mai 1905.
22. **Évolution de la corticale surrénale du cobaye avec l'âge de l'animal.** *C. r. Soc. Biologie*, octobre 1905.
23. **Note sur la cellule à corps sidérophiles de la surrénale chez le cobaye.** *C. r. Association des Anatomistes. Congrès de Genève*, août 1905, et *Bibliographie anatomique*, novembre 1905.
24. **Sur la couche germinative de la corticale des surrénales chez le cobaye.** *C. r. Soc. Biologie*, décembre 1905.

1906

25. **Sur certaines cellules des corps jaunes chez le cobaye.** *C. r. Soc. Biologie*, mars 1906.
26. **Évolution des « corps osmophiles » inclus dans les cellules à lutéine du cobaye.** *C. r. Soc. Biologie*, octobre 1906.
27 **Parallèle entre le corps jaune et la cortico-surrénale chez le cobaye.** *C. r. Soc. Biologie*, octobre 1906.

1907

28. **Sur la présence de cristaux de pigment dans la glande surrénale.** *Bibliographie anatomique*, mai 1907.
29. **Importance fonctionnelle du pigment surrénal.** *C. r. Soc. Biologie*, mai 1907.



PHYSIQUE MÉDICALE

Les applications médicales de la cryoscopie (3) [1]. Thèse. Médaille de bronze de la Faculté. G. Steinheil, 1901, 141 pages.

Ce travail expose les résultats que peut donner en physiologie et en clinique l'étude cryoscopique des liquides de l'organisme.

(1) Les numéros entre parenthèses renvoient à la liste chronologique, p. 5.

EMBRYOLOGIE

Reconstructions plastiques des premières phases du développement de l'hypophyse humaine (16).

Ces reconstructions ont été faites, d'après la méthode imaginée par Born et Peter, à l'aide de séries complètes de coupes provenant d'embryons humains bien conservés, mesurant 4, 6, 7, 8, 9, 12, 5, 22 et 44 millimètres.

De ces embryons, les uns nous appartenaient, les autres nous avaient été prêtés par le professeur Tourneux, à l'inépuisable obligeance duquel nous sommes heureux de rendre hommage.

Les moulages obtenus tendaient à démontrer que :

1° La formation de la poche de Rathke et son isolement dans la profondeur sont deux phénomènes presque exclusivement passifs, dus aux modifications (infléchissement) de l'axe nerveux et à l'évolution du tissu mésodermique voisin.

2° La portion glandulaire (lobe antérieur) prend naissance aux dépens de la portion antérieure, juxta-pharyngienne de la poche de Rathke.

3° La portion la plus reculée du cul-de-sac demeure, parfois même chez l'adulte, à l'état de couche épithéliale peu épaisse, appliquée contre le lobe nerveux et conserve sa cavité centrale, qui devient la fente para-nerveuse.

Les figures qui suivent représentent tes photographies des reconstructions.

Embryon de 4 millimètres.

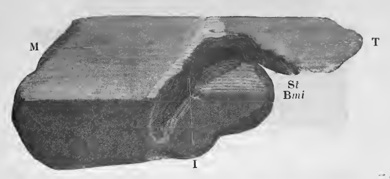


Fig. 1. — Embryon humain de 4 millimètres.
Reconstruction de la voûte pharyngienne.

T, Télencéphale ; — St, stomodœum ; — Bmi, premier arc branchial ; — M, myélencéphale ; — I, intestin céphalique.

Le voile pharyngien s'est résorbé, laissant communiquer le stomodœum avec l'intestin céphalique. Il n'y a ni poche de Seesel ni poche de Bathke à ce stade. En s'infléchissant en avant, le télencéphale amène la formation d'un dièdre stomodœo-intestinal.

Embryon de 6 millimètres.

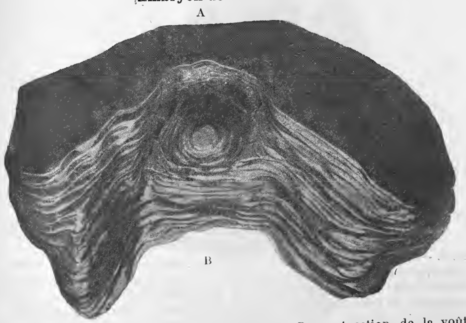


Fig. 2. — Embryon humain de 6 millimètres. Reconstruction de la voûte pharyngienne. Voûte stomodœale en avant de la notocorde. Vue perspective en surface. Entourant en arrière le tubercule médian dû à la saillie du diencéphale, se trouve la dépression en croissant ; aux deux extrémités s'enfoncent les deux cornes du croissant. En s'accroissant sur la ligne médiane et sur les côtés, le diencéphale a repoussé la surface de la voûte pharyngienne et amené la formation d'une cavité (diverticule pharyngien) en forme de croissant.

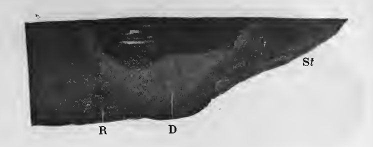


Fig. 3. — Embryon de 6 millimètres. Reconstruction. Coupe sagittale, selon A B de la figure 2, montrant la formation passive de la paroi antérieure du diencéphale D ; — St, stomodœum ; — R, diverticule pharyngien.

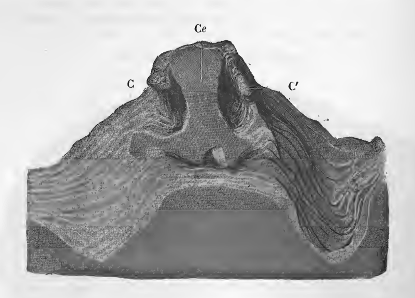


Fig. 4. — Embryon humain de 6 millimètres. Reconstruction de la voûte pharyngienne. Reconstruction qui montre en relief ce que la figure 2 montre en creux. On voit les deux cornes, C et C′, du diverticule en croissant venir embrasser le diencéphale *Ce*. Cette figure montre la voûte stomodœale en avant de la notocorde, après enlèvement du mésenchyme. C'est, en somme, l'épithélium de la voûte stomodœale vu par sa face profonde.

Embryon de 7 millimètres.

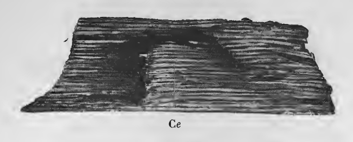


Fig. 5. — Embryon de 7 millimètres. Ouverture dans le stomodœum du diverticule hypophysaire. On trouve, comme chez les précédents embryons, une saillie médiane *Ce* due au diencéphale. En arrière de cette saillie s'enfonce la dépression en croissant, dont les bords se sont fort resserrés par suite du développement du mésenchyme circonvoisin. Ce développement, celui du cerveau et une prolifération épithéliale superficielle ont eu comme résultat l'agrandissement semi-passif encore du diverticule.

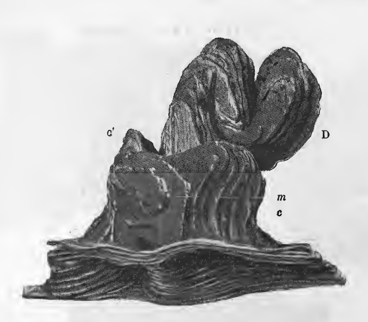


Fig. 6. — Embryon de 7 millimètres. Vue postérieure du diverticule hypophysaire ; il remonte maintenant derrière le diencéphale en forme de poche aplatie. Il est tout entier en avant de la corde dont on ne voit pas l'insertion sur cette pièce : D diencéphale ; — *c*, *c'*, extrémités du croissant primitif; — *m*, paroi postérieure du diverticule, la seule formée activement par prolifération épithéliale.



Fig. 7. — Embryon de 7 millimètres. Reconstruction. Coupe sagittale montrant la formation passive de la paroi antérieure de la poche de Rathke. Quant à la paroi postérieure, elle s'est formée par bourgeonnement en avant de l'insertion de la corde dorsale. — Ce, diencéphale ; — R, diverticule hypophysaire.

Embryon de 8 millimètres.

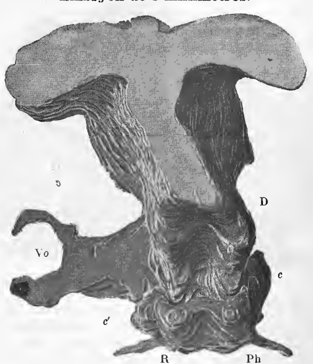


Fig. 8. — Embryon de 8 millimètres. Vue postérieure du diencéphale et du diverticule pharyngien qui lui est accolé ; — D, diencéphale ; — D', surface de section entre le diencéphale et le mésencéphale ; — Vo, vésicule oculaire ; — c, c', cornes encore visibles du diverticule en croissant primitif ; — R, face postérieure du diverticule ; — Ph, paroi stomodœale en avant du diverticule, vue exactement sur son épaisseur.

Embryon de 9 millimètres.

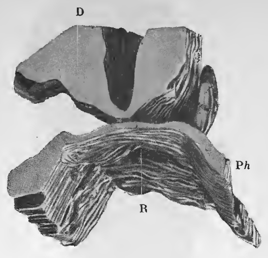


Fig. 9. — Embryon de 9 millimètres. Vue antérieure de la région hypophysaire examinée par la voûte pharyngienne. La voûte du stomodœum laisse voir en R l'ouverture de la poche de Rathke. Cette ouverture se fait en avant de la corde qui s'attache en arrière et plus bas, sur P*h*, épithélium pharyngien; — D, diencéphale accolé à l'épithélium en avant; — *c*, cerne gauche du diverticule en croissant primitif.

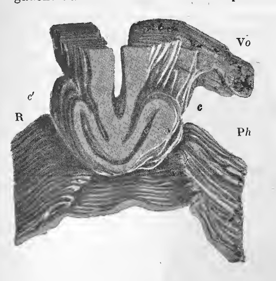


Fig. 10. — Embryon de 9 millimètres. Vue postérieure de la région hypophysaire. P*h*, épithélium stomodœal formant voûte et vu par sa face profonde, le mésenchyme étant enlevé; — D, diencéphale; — V*o*, pédicule de la vésicule oculaire droite; — R, poche de Rathke. Les coupes les plus postérieures ont été enlevées de façon à faire voir : 1° la fente intérieure; 2° la courbure en gouttière du diverticule pharyngien qui n'est plus un simple croissant; — *c*, *c'*, extrémités latérales relevées de la gouttière embrassant le diencéphale.

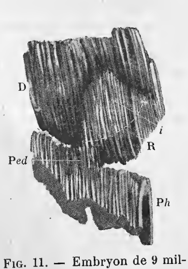


Fig. 11. — Embryon de 9 millimètres. Profil de la région hypophysaire. P*h*, épithélium pharyngien; — D, diencéphale; — P*ed*, pédicule de la poche R; — *c'*, flanc gauche de la poche relevé et masquant la partie inférieure du diencéphale qui suit la ligne pointillée.

Embryon de 12 millimètres 1/2.

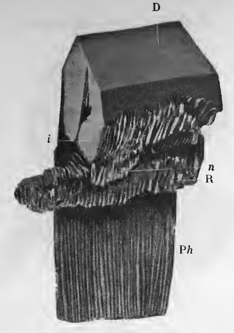


FIG. 12. — Embryon de 12 mm. 5. Bord postérieur de la poche de Rathke. Sous l'influence du développement latéral du diencéphale, la poche a perdu sa disposition en gouttière. R, poche de Rathke ; — P*h*, paroi pharyngienne, postérieure à l'ouverture de la poche, mais antérieure à l'insertion notocordale et par conséquent d'origine ectodermique ; — *ln*, ébauche du lobe nerveux se détachant de l'infundibulum.

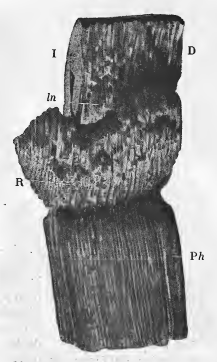


FIG. 13. — Embryon de 12 mm. 5. Face inférieure de la poche de Rathke, qui se détache par un pédicule rétréci de la paroi pharyngienne P*h*, très en avant de la notocorde qui s'insère plus bas que les limites de la pièce. On voit l'échancrure de son bord postérieur, dans laquelle s'engage *ln*, ébauche du lobe nerveux provenant de l'infundibulum I qu'envoie le diencéphale D. — La portion gauche du diencéphale n'a pas été reconstruite pour mieux faire voir I. — R, poche de Rathke.

Embryon de 22 millimètres.

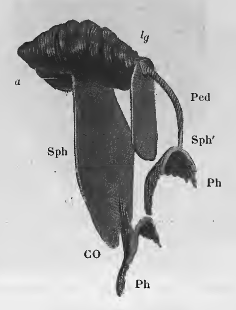


Fig. 14. — Embryon de 22 millimètres. Lobe glandulaire de l'hypophyse et ses connexions avec le pharynx. Sph. Sph'. section à deux endroits différents de la masse cartilagineuse où se développeront les points d'ossification du centrum sphénoïdal. Au niveau de Sph, la corde dorsale CD sort de la masse cartilagineuse et vient s'insérer à la paroi pharyngienne PH. Au niveau de Sph' le lobe glandulaire *lg* se prolonge par un cordon épithélial Pd, sorte de pédicule qui traverse la masse cartilagineuse et vient s'insérer à l'épithélium pharyngien Ph. En *a* s'aperçoit, sur la face inférieure, la dépression où s'insinuera le lobe nerveux venant d'arrière comme le montre la figure suivante.

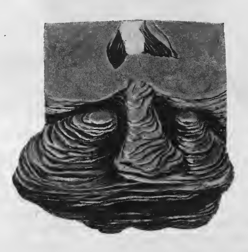


Fig. 15. — Embryon de 22 millimètres. Reconstruction (vue postéro-inférieure). Emboîtement du lobe nerveux par le lobe glandulaire.

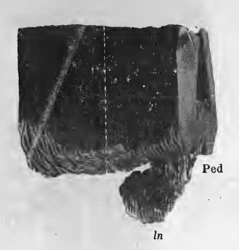


FIG. 16. — Embryon de 22 millimètres. Le prolongement nerveux en crochet. Ébauche du lobe nerveux (la figure devrait être tournée de façon que l'extrémité du crochet regardât à droite pour être orientée de la même façon que la figure 14). — Ped, pédicule qui formera la tige pituitaire ; — *ln*, masse qui donnera le lobe nerveux, cette masse regarde en avant.

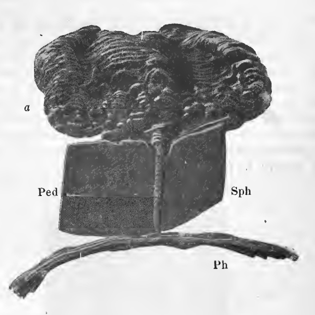


FIG. 17. — Embryon de 22 millimètres. Face supérieure de l'ébauche du lobe glandulaire. En *a* la glande commence à se développer (portion antérieure) car on voit de nombreuses bosselures qui correspondent à autant de bourgeons glandulaires pleins ou creux ; dans la portion postérieure la surface, au contraire, est lisse, elle est de plus bombée, car elle est soulevée par le lobe nerveux qui s'insinue en arrière et en dessous (V. fig. 16). De chaque côté de cette bosselure médiane règne un fossé rempli de mésenchyme, puis un bourrelet glandulaire ; — Ph, paroi pharyngienne ; — Ped, pédicule épithélial de la glande ; — Sph, section de la lame cartilagineuse de la base du cerveau.

Embryon de 44 millimètres.



Fig. 18. — Reconstruction de la portion glandulaire de l'hypophyse. Embryon de 44 millimètres. Face supérieure. L'extrémité supérieure est en haut : elle est abrasée de façon à laisser voir la cavité intérieure.

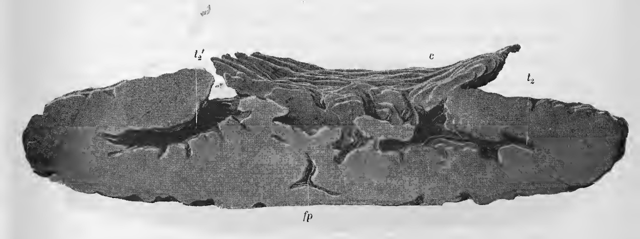


Fig. 19. — Embryon de 44 millimètres. Reconstruction. Tiers antérieur de la glande vu par sa surface de séparation d'avec les deux tiers postérieurs. La glande est massive; *fp* représente le vestige de la cavité primitive ; — *t2* et *t2'* sont deux profonds sillons pénétrant dans la masse glandulaire et correspondant aux fossés que l'on peut voir sur la figure 17 de chaque côté du soulèvement médian, au pied des bourrelets situés en bordure. Ces deux sillons logeront les deux travées conjonctivo-vasculaires qui soutiendront et irrigueront la glande adulte ; — *c* est une partie de la glande soulevée au contact du cerveau.

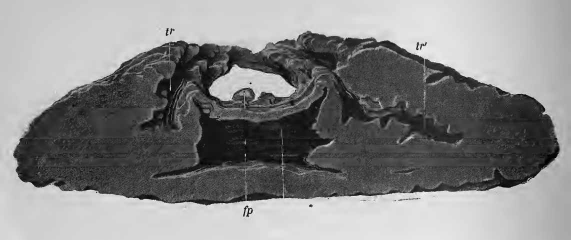


Fig. 20. — Embryon de 44 millimètres. Reconstruction. Tiers postérieur de la glande vu en avant, c'est-à-dire par la surface de section qui le sépare des deux tiers antérieurs ; — *tr*, *tr'*, travées conjonctives correspondant aux fossés de l'ébauche de l'embryon de 22 millimètres ; — *fp*, cavité primitive dont le toit qui s'enfonce en arrière est en rapport direct avec le prolongement nerveux. Celui-ci descend en arrière et va passer sous le pont glandulaire que l'on aperçoit à l'arrière-plan. Le toit très mince de cette cavité reste ainsi chez l'adulte, séparant le lobe nerveux du reste de la cavité primitive qui persiste sous forme de fente paranerveuse.

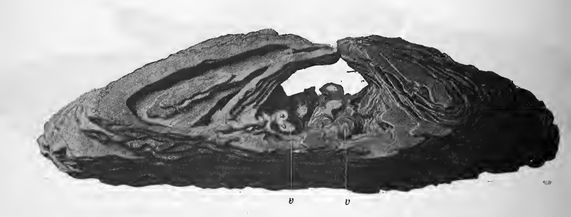


Fig. 21. — Embryon de 44 millimètres. Reconstruction. Tiers postérieur vu en arrière. A gauche les dernières coupes ont été enlevées pour montrer la cavité. On voit le couloir glandulaire où doit s'étendre le lobe nerveux. Le sol de ce couloir est hérissé de vésicules (*v*), proliférations de la cavité primitive de la poche. Ces vésicules resteront telles chez l'adulte et formeront des vésicules ciliées ou d'aspect thyroïdien.

HISTO-CHIMIE ET TECHNIQUE

Pour pénétrer plus loin encore qu'elle ne l'a fait dans l'étude de l'organisme, l'histologie doit suivre la voie où l'ont engagée des maîtres comme Rauvier et Heidenhain : elle doit se faire l'auxiliaire de la physiologie.

Mais pour savoir comment vit une cellule, il faut connaître de quoi elle est faite, il faut savoir distinguer deux cellules dont la forme sera semblable, mais le contenu différent, c'est-à-dire faire de l'histo-chimie.

Dans ce but, j'ai laissé le plus souvent de côté les méthodes susceptibles de donner des coupes fines qui ne présentent guère à nos yeux que le squelette, parfois déformé, de l'élément anatomique. J'ai tiré plus de fruit d'une vieille méthode qu'employèrent les Muller et les Valentin : la méthode des coupes par congélation d'organes frais.

Pratiquée au moyen de l'éther avec le microtome à congélation de Malassez, la congélation n'altère en rien les cellules glandulaires: elle permet d'observer l'élément avec l'aspect qu'il a vivant et, surtout, avec son contenu intact.

Pour étudier des tissus fixés, je choisissais le fixateur de telle sorte que j'en pusse aisément raisonner l'action chimique. Telles sont les règles qui m'ont guidé lorsque j'ai tenté d'ébaucher l'histo-chimie de la surrénale et des corps jaunes. Je suis ainsi arrivé à caractériser les différentes sortes de graisses ou d'acides gras et l'adrénaline, ainsi qu'on le verra dans les notes dont le résumé suit.

Réaction de Vulpian au niveau des corps surrénaux des plagiostomes (12).

Les corps surrénaux des plagiostomes réagissent à l'action du perchlorure de fer en prenant la couleur verte qui caractérise la substance médullaire des capsules surrénales des mammifères. On peut, par une technique appropriée, montrer que cette coloration siège surtout au niveau des granulations — relativement grosses — qui sont situées dans le cytoplasma des cellules.

Comme la réaction de Vulpian (réaction de la surrénale au perchlorure de fer) est réalisable, *in vitro*, avec une solution d'adrénaline, on peut conclure que les corps surrénaux des plagiostomes contiennent de l'adrénaline et que celle-ci est surtout accumulée au niveau des granulations des cellules.

Sur une réaction de l'adrénaline « in vitro » ; son application à l'étude des surrénales (13).

Une coupe de médullaire surrénale fraîche faite par congélation et exposée aux vapeurs d'acide osmique devient immédiatement rose, puis brune, puis noir franc.

Cette coloration porte sur les granulations intracytoplasmiques des cellules de la médullaire.

Or la substance qui occasionne cette réaction colorante double n'est autre que l'adrénaline.

On peut, en effet, constater *in vitro* que l'adrénaline en solution mise en présence de l'acide osmique, rosit, rougit, brunit, puis noircit. Du rose au noir il se produit ainsi un *virage* que je n'ai pu retrouver avec aucune autre des substances susceptibles d'être rencontrées dans la médullaire surrénale.

Cette réaction colorante explicable par une oxydation de l'adrénaline (couleur rose), amenant une réduction de l'acide osmique

(couleur noire), est donc spécifique de la présence de l'adrénaline comme la réaction de Vulpian (perchlorure de fer).

Sur la réaction osmique de la médullaire des surrénales (2).

Cette note, répondant à M. Laignel Lavastine, insiste sur la spécificité de la réaction osmique pour le diagnostic de la présence de l'adrénaline dans un tissu.

S'il n'y a pas, à proprement parler, de réaction colorante qui puisse être absolument spécifique d'un corps, une réaction bicolore est pourtant plus caractéristique qu'une réaction unicolore, puisqu'elle offre un point de repère de plus.

Je n'ai d'ailleurs indiqué la réaction osmique comme moyen de chercher l'adrénaline qu'après l'avoir recherchée dans tous les tissus ou organes et ne l'avoir trouvée qu'au niveau des paraganglions. Mais il faut la suivre au microscope comme l'on suit une action chimique macroscopique.

Action de l'acide osmique sur la graisse surrénale et les graisses en général (15).

L'existence de la graisse dans les surrénales a été notée par les premiers chercheurs qui ont étudié ces glandes.

Pourtant, les avis furent longtemps partagés touchant la constance, la répartition, l'abondance et surtout la nature de cette graisse. Cela tenait en grande partie aux réactions spéciales de cette graisse et surtout à la manière dont elle se comporte vis-à-vis de l'acide osmique. C'est ainsi que, à l'état frais, la graisse surrénale ne se colore pas en noir par l'acide osmique, mais seulement en *bistre doré* : cette absence de coloration noire avait suffi à lui faire dénier toute nature graisseuse.

Pourtant, lorsqu'on examinait des coupes à la paraffine de pièces

ayant été fixées dans l'acide osmique, les gouttelettes de graisse qui avaient résisté à l'action dissolvante du xylol présentaient une coloration noire.

Pour expliquer ces faits d'apparence paradoxale, j'ai entrepris l'étude histo-chimique d'une grande quantité de graisses des tissus et l'étude de la façon dont les corps gras chimiquement purs se comportent vis-à-vis de l'acide osmique. J'ai pu ainsi constater, tout d'abord, qu'il est rare de trouver des graisses dont les fines gouttelettes examinées au microscope paraissent *noir pur* (noir de pêche). Tandis que la graisse cutanée, la myéline, prennent effectivement cette coloration, toutes les graisses profondes ne se colorent qu'en bistre plus ou moins foncé.

J'ai ensuite établi un parallèle entre la bonne fixation d'une graisse par l'acide osmique et la couleur qu'elle prend sous l'influence de ce réactif : plus la couleur s'approche du noir pur, meilleure est la fixation, c'est-à-dire la résistance à l'action dissolvante des essences.

J'ai enfin cherché la raison de ces différentes colorabilités. La coloration de la graisse par l'acide osmique résulte d'une réduction de celui-ci à l'état d'osmium métallique.

Aucune des graisses de l'organisme n'étant cristallisée, toutes sont pénétrables par l'acide osmique et ce n'est donc pas dans leur constitution physique qu'il faut chercher la clef de leurs différences de coloration.

C'est au contraire en s'adressant à la constitution chimique des graisses que le problème peut être résolu. Comme on le sait, les graisses neutres sont des éthers résultant de la combinaison d'une molécule de glycérine, alcool trivalent, avec trois molécules d'acide gras.

La glycérine est toujours la même dans toutes les graisses ; les acides gras seuls varient en qualité et en quantité, c'est donc sur eux que les recherches devaient porter.

Deux questions se posaient : les acides gras sont-ils réducteurs de l'acide osmique ?

Quelle couleur prennent-ils du fait de la réduction?

A la suite de recherches nombreuses *in vitro*, au moyen de techniques variées, j'arrivai à conclure que de tous les acides gras trois seulement jouissaient de la propriété de réduire l'acide osmique : l'acide palmitique, l'acide stéarique, l'acide oléique. Les deux premiers ne prenaient qu'une coloration bistre très faible, le troisième seul donnant une couleur *noire*, franche et intense.

Je supposai, d'ailleurs, que la faible colorabilité des acides palmitique et stéarique était due à une impureté oléique résultant du mode de fabrication de ces acides. Cette hypothèse devait pour moi se vérifier quelques mois après, grâce à un essai entrepris sur de l'acide palmitique chimiquement pur de palmitate d'éthyle.

Je constatai, enfin, que les acides gras simplement colorés en bistre plus ou moins clair par l'action directe de l'acide osmique pouvaient, immergés dans l'alcool faible, acquérir une teinte *noir franc*. Cette *coloration noire secondaire* était due à l'action réductrice des cétones de l'alcool commercial sur l'acide osmique non réduit imprégnant les acides non réducteurs. Les graisses neutres présentent les mêmes réactions que leurs acides.

La connaissance de ces phénomènes chimiques m'a dès lors permis de comprendre la manière dont se comportent les graisses vis-à-vis de l'acide osmique, d'établir une méthode de diagnostic histologique de la nature d'une gouttelette graisseuse, et d'instituer enfin une technique sûre pour la recherche des fines gouttelettes de graisse sans erreur possible.

Je dirai seulement ici que :

1° Les graisses animales ont deux façons de se comporter lorsqu'on les met en présence de l'acide osmique ;

a) Les unes *noircissent* jusqu'à devenir presque opaques sous de très petites épaisseurs (2 μ) : elles sont riches en *trioléine*;

b) Les autres deviennent *bistre* : elles sont pauvres en oléine et sont surtout composées de *tripalmitine* et de *tristéarine*.

Les lécithines rentrent dans cette catégorie.

2° Les graisses pauvres en oléine et que OsO^4 n'a colorées qu'en bistre revêtent, au moment du passage des pièces dans l'alcool, une *coloration noire secondaire*. Cette coloration secondaire est cause que l'action de OsO^4 paraît être identique pour toutes les graisses, lorsqu'on examine les coupes seulement lorsqu'elles sont montées.

3° Les graisses pauvres en oléine qui ont subi *la coloration secondaire demeurent très sensibles à l'action des dissolvants des graisses.* Elles sont mal fixées.

Pour les détails de technique qui ne peuvent être résumés, je renvoie à mon mémoire lui-même.

Action de l'acide osmique sur les graisses (17).

Cette note complémentaire du travail précédent fait l'historique et la critique des travaux de Altmann, Starke, Handwerk et Unna qui m'avaient précédé dans cette voie.

Par une expérience sur de l'acide palmitique rigoureusement pur, elle établit en outre de façon définitive que « l'acide osmique n'est point un réactif des graisses en général mais bien de l'acide oléique libre seulement ».

PHYSIOLOGIE

La fonction d'une organe peut parfois être déduite de son étude cytologique, surtout si cette étude est non seulement morphologique, mais encore micro-chimique.

La constatation au niveau du glomus caroticum des réactions colorantes de l'adrénaline m'a poussé à rechercher l'action sur la pression sanguine de l'extrait de glomus.

L'expérience a vérifié la prévision : le glomus s'est physiologiquement montré hypertenseur, c'est-à-dire adrénalogène.

Ces recherches forment le sujet des deux notes qui suivent.

Spécificité de la réaction chromaffine : glandes adrénalogènes (14).

In vitro, l'adrénaline donne avec le perchlorure de fer une réaction verte, avec l'acide osmique une réaction qui vire du rouge au noir, avec le bichromate de potasse une réaction ocre rouge.

Ces trois réactions colorantes très spéciales sont également la caractéristique des granulations contenues dans les cellules médullaires; dans la surrénale on peut ainsi supposer que c'est de l'adrénaline qui se trouve sécrétée par ces cellules.

L'étude physiologique confirme cette hypothèse, car ces trois réactions colorantes se superposent avec l'existence d'une substance hypertensive au niveau des corps surrénaux des plagiostomes (Swale Vincent), au niveau de l'organe de Zuckerkandl (Biedl et Wiesel) et

du glomus caroticum (Mulon). Aussi peut-on conclure de ces faits :

1° La réaction chromaffine peut être considérée comme spécifique de la présence de l'adrénaline dans une cellule ;

2° L'adrénaline est sécrétée par les cellules chromaffines;

3° Le glomus caroticum est une médullaire surrénale accessoire;

4° Il existe, chez les vertébrés supérieurs, comme chez les sélaciens des glandes adrénalogènes disséminées le long du sympathique, au voisinage des groupes de cellules nerveuses.

Les glandes hypertensives ou organes chromaffines (18).

Un certain nombre d'auteurs, parmi lesquels *Kohn* et *Kose* ont montré qu'il y a, disséminées dans l'organisme, et toujours au voisinage de ganglions nerveux sympathiques, des glandes du type à sécrétion interne constituées par des cellules jouissant d'une réaction colorante très caractéristique.

Cette réaction consiste dans la coloration ocre que prennent les cellules au contact des sels de chrome (réaction de Heule). Pour cette raison, les cellules et les glandes qu'elles forment ont été appelées par *Kohn* « chromaffines ».

Associables du fait de leurs caractères morphologiques, ces glandes le sont encore, je pense l'avoir prouvé, par le fait qu'elles sécrètent toutes de l'adrénaline.

C'est que, en effet :

1° Toutes ces glandes possèdent cinq réactions colorantes que je montre appartenir à l'adrénaline *in vitro* : coloration rouge par le chrome, rouge puis noire par l'acide osmique, verte par le perchlorure de fer (réaction de Vulpian), rouge par l'iode, violet par le chlorure d'or ;

2° Toutes ces glandes élaborent une sécrétion à pouvoir hypertensif.

Langlois, Swale Vincent, Biedl et Wiesel ont en effet établi l'iden-

tité physiologique des corps surrénaux des batraciens, des corps surrénaux des sélaciens, des capsules surrénales des mammifères, de

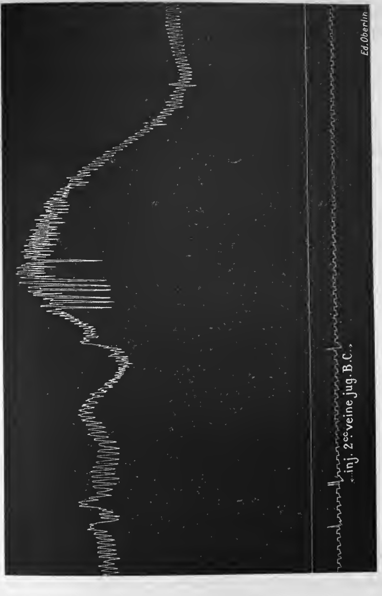


Fig. 22. — Injection dans la veine jugulaire d'un lapin de 2 centimètres cubes d'extrait aqueux de 16 glandes carotidiennes de cheval.

l'organe parasympathique de Zuckerkandl, en constatant l'action de leur extrait sur la pression artérielle.

Au moyen de trois expériences faites avec les extraits aqueux de

glomus caroticum du cheval, je montre à mon tour que ce petit amas glandulaire peut, du fait de son action physiologique, rentrer, lui aussi, dans la catégorie des « organes chromaffines », ou glandes hypertensives.

(Voir le tracé ci-contre).

HISTOLOGIE ET HISTO-PHYSIOLOGIE

HYPOPHYSE

Les cellules cyanophiles de l'hypophyse chez la femme enceinte (7) (en collaboration avec P.-E. Launois, professeur agrégé).

Dans l'hypophyse de la femme, au cours de la gestation, on trouve deux types de cellules dites *cyanophiles*, c'est-à-dire dont le



Fig. 23. — *Cellules cyanophiles.* — Obj. apochrom. 2 mm. 1,30. Oc. 8 (gr. 1.000) Projection sur la table avec la chambre claire d'Abbe. Gr. effectif = 1.250. Thionine. Les granulations violettes, plus ou moins serrées, se détachent sur le fond violet pâle de la cellule. Les vacuoles juxta-nucléaires contiennent toutes un corps arrondi violet foncé.

cytoplasme se teinte par les colorants basiques (thionine, violet de gentiane, bleu polychrome). Les unes sont, en effet, petites et pos-

sèdent un cytoplasma homogène; les autres, beaucoup plus volumineuses, sont remarquables par l'abondance des granulations basophiles qui bourrent leur protoplasma.

Généralement muni d'un seul noyau, ces éléments en présentent parfois plusieurs, sans que pourtant on trouve jamais de figures de

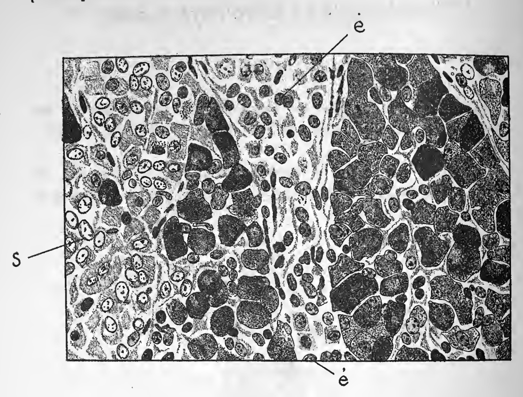


Fig. 24. — *Cellules cyanophiles granuleuses.* — Coloration par le violet de gentiane selon Bizzozero. *e é* = cellules éosinophiles, incolores par cette méthode, reconnaissables à leur noyau riche en chromatine ; S = cellules sidérophiles, incolores par cette méthode, reconnaissables à leur noyau vésiculeux, pauvre en chromatine.

karyokinèse à leur niveau. La pluralité des noyaux ne semble pouvoir s'expliquer que par la coalescence de plusieurs cellules semi-fluides et arrivées au dernier stade de la sécrétion.

Dans le cytoplasma des cellules, on trouve souvent une ou plusieurs vacuoles et chacune de ces vacuoles renferme presque toujours un corpuscule basophile ou sidérophile (voir fig. 23).

Parfois enfin, au centre d'une couronne formée par des cellules cyanophiles, existe un amas plus ou moins abondant de substance colloïde.

Étude sur l'hypophyse humaine à la fin de la gestation.
(En collaboration avec P.-E. Launois.)

Ce mémoire est basé sur l'étude de deux hypophyses recueillies dans les meilleures conditions de conservation, à l'autopsie de deux jeunes femmes mortes, l'une d'éclampsie, l'autre d'infection puerpuérale, quelques jours après l'accouchement.

Dans ces deux pièces, la portion nerveuse est beaucoup plus petite que la portion glandulaire. Celle-ci, comme c'est la règle pendant la gestation (Comte), forme la presque totalité de l'organe ; notablement hypertrophiée, elle loge le lobe nerveux dans un lit creusé aux dépens de sa face supérieure.

Le lobe nerveux semble constitué uniquement par du tissu névroglique, dans lequel on ne rencontre aucun vestige de cellules nerveuses.

Le lobe glandulaire est, comme dans l'hypophyse de la femme à l'état normal, essentiellement constitué par trois espèces de cellules, éosinophiles, cyanophiles et sidérophiles. Mais les caractères morphologiques des éléments nobles et leur mode d'association sont tout à fait particuliers.

On note tout d'abord une grande diversité dans le calibre des cordons glandulaires : les uns mesurent à peine 10 μ de large, alors que d'autres atteignent jusqu'à 200 μ, Ces cordons hypertrophiés doivent leur accroissement à l'énorme quantité de cellules sidérophiles quasi diffluentes qui les composent.

Dans les cordons glandulaires, il existe aussi de très nombreuses flaques d'une substance colloïde, dont les réactions tinctoriales sont différentes : elles sont tantôt cyanophiles, tantôt sidérophiles.

Si on cherche à coordonner les résultats que fournit l'examen de l'hypophyse à la fin de la gestation, on doit tout d'abord signaler la disproportion qui existe entre les deux lobes constitutifs de la glande, le lobe épithélial l'emportant en volume sur le lobe nerveux beaucoup plus encore qu'à l'état normal.

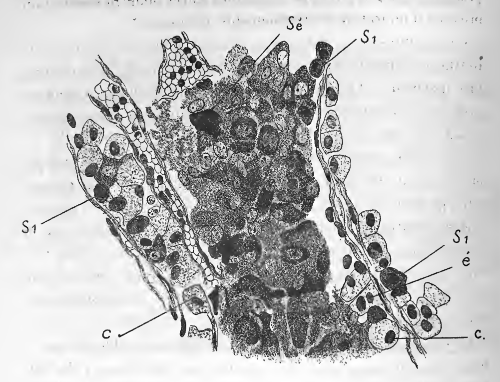


Fig. 25. — *Cellules sidérophiles.* — Hématoxyline au fer selon Heidenhain. Décoloration par la fuschine picriquée de Van Gieson. Au milieu, un cordon épithélial, presque uniquement formé de cellules sidérophiles; quelques autres éléments sont en bordure. S_1 = éléments sidérophiles jeunes à noyau foncé; — S = éléments sidérophiles vieux à noyaux vésiculeux; — Sé = goutte de sécrétion sidérophile. A gauche, séparé par un capillaire, un autre tube est rempli d'éléments cellulaires variés.

En comparant, d'autre part, le lobe glandulaire chez une femme grosse à celui d'une femme en dehors de la gestation, on reconnaît facilement que, dans le premier cas, la structure est tout à la fois plus régulière et plus variée. Nous disons plus régulière parce que les tubes glandulaires présentent une direction déterminée : ils con-

vergent tous, en effet, de la périphérie vers l'intérieur de la glande. Il y a comme une systématisation en rapport avec un fonctionnement plus actif. Nous disons enfin plus variées, parce que l'aspect général est modifié par les différences extrêmes de diamètre que présente le calibre des tubes. Ces différences donnent encore l'impression d'un travail de sécrétion plus intense.

Cette impression se confirme si on tient compte des résultats que fournit une investigation plus approfondie, faite à l'aide de forts grossissements. Elle permet de mieux apprécier les caractères propres à chacune des variétés de cellules que nous avons décrites et de pressentir, sinon d'affirmer, leur rôle.

Les cellules éosinophiles, situées en bordure, peu volumineuses, privées de granulations, possédant parfois deux noyaux, peuvent être considérées comme des éléments au repos, quant au point de vue sécrétoire. Si la masse de leur protoplasma augmente, tout en se chargeant de granulations colorées en violet par l'hématéine, elles deviennent des cyanophiles. Si, d'autre part, apparaissent dans leur cytoplasme des granulations sensibles à l'action de l'hématoxyline au fer, elles constituent des cellules sidérophiles à petit noyau sombre. Le noyau, prenant sans doute part, lui aussi, à la sécrétion, modifie son aspect et devient vésiculeux. En même temps qu'ils subissent ces changements, les éléments se trouvent repoussés vers le centre du tube, où ils achèvent leur évolution en excrétant un produit de sécrétion qu'on retrouve au milieu d'eux.

Cette évolution cellullaire, dont on retrouve les étapes à l'état normal chez l'homme ou chez la femme, semble portée à son maximum d'intensité à la fin de la gestation, de telle sorte qu'on peut conclure en disant que :

Pendant la grossesse, l'hypophyse, glande dont la sécrétion passe en partie dans les vaisseaux sanguins, est en état manifeste d'hyperfonctionnement. Cet hyperfonctionnement se traduit surtout par une augmentation de nombre et une hyperactivité fonctionnelle des cellules que nous avons dénommées sidérophiles.

Cette hypertrophie de l'hypophyse, traduisant son hyperfonction, est à rapprocher de celle que l'on observe dans la thyroïde, au cours de la gestation.

CAPSULES SURRÉNALES

Note sur la constitution du corps cellulaire des cellules dites « spongieuses » des capsules surrénales chez le cobaye et chez le chien (4).

La zone externe de la couche fasciculée des capsules surrénales du cobaye est constituée, selon Guyesse, par des cellules dites *spongiocytes* ayant un corps cytoplasmique trabéculaire.

Dans les mailles délimitées par ces trabécules, Guyesse admet la présence d'un liquide autre que la graisse. Bernard et Bigart se ralliaient à cette opinion.

Par une technique appropriée, je montre que toutes ces mailles sont remplies par une graisse spéciale très facilement soluble, même après l'action de l'acide osmique. Cette graisse est élaborée par la cellule.

Ce fait est exact pour la capsule du chien. Bernard et Bigart se sont, dans la suite, ralliés à mon opinion et ont appelé cette graisse, graisse labile. Delamare l'a acceptée dans l'article « Surrénale » du *Traité d'anatomie* de Poirier.

Excrétion des capsules surrénales du cobaye dans les vaisseaux sanguins (5).

Les matériaux accumulés dans la cellule glandulaire de la corticale surrénale passent dans le sang de deux façons très différentes :

1° Par un processus mérocrine, grâce auquel le produit sécrété peut être retrouvé dans les vaisseaux sous forme de petites gouttelettes très fines accolées aux parois vasculaires. Ces gouttelettes, qui jouissent d'affinités colorantes assez caractéristiques, se retrouvent dans les vaisseaux au point où ceux-ci sont bordés par des cel-

lules d'affinité colorante identique à celle des gouttelettes. On peut donc admettre que ces cellules ont évacué dans les vaisseaux ces gouttelettes qui leur sont semblables.

2° Par un processus holocrine, suivant lequel la cellule surrénale corticale des couches les plus centrales, surchargée de pigment, finit par disparaître, entraînée par le courant sanguin.

Avant de disparaître, il semble qu'elle s'isole au milieu d'une couronne de cellules voisines. Puis elle est peu à peu poussée vers un vaisseau et s'y désagrège (fig. 26).

Note sur une localisation de la lécithine dans les capsules surrénales du cobaye (6).

Au moyen de la lumière polarisée, j'ai pu montrer que la plus grande partie des gouttelettes de graisse qui occupent les trabécules des cellules de la couche fasciculée externe étaient douées de biréfringence.

Cette biréfringence se traduit, les gouttes étant sphériques, par une croix de polarisation.

Or, la croix de polarisation est un caractère optique que possèdent seules dans les organismes animaux la lécithine ou l'oléate de soude (Dastre).

L'analyse chimique nous montre que la surrénale contient une grande quantité de lécithine.

L'on peut donc appeler lécithinogène la couche la plus superficielle de la surrénale.

Bernard et Bigart ont, quelque temps après cette note, confirmé la présence de lécithine dans la surrénale : ils lui ont donné le nom de graisse labile.

Note sur une réaction colorante de la graisse des capsules surrénales du cobaye (8).

La graisse des capsules surrénales, que la polarisation montre être une lecithine, jouit encore d'affinités tinctoriales spéciales.

C'est ainsi qu'elle se colore en bleu noir par la méthode de l'hématoxyline au cuivre de Weigert.

Chaque gouttelette forme alors une sorte de flaque plus ou moins colorée et nette, très comparable aux vésicules colorables que Regaud a rencontrées dans l'épithélium séminal, notamment au niveau des cellules sertoliennes.

Cette réaction colorante est commune à la graisse surrénale sur toute la hauteur de la couche corticale.

Sur le pigment des capsules surrénales chez le cobaye (10).

Cette étude porte sur le pigment en granulations contenu dans les cellules de la couche la plus interne de la substance corticale (fasciculée et réticulée).

L'élément figuré coloré, grain, sphérule ou masse irrégulière, est constitué par un substratum albuminoïde imprégné d'une substance qui le colore. Cette substance peut être soit une graisse (lécithine), soit un pigment ferrique, soit un lipochrome.

Les granulations pigmentées proviennent de granulations cytoplasmiques non pigmentées beaucoup plus petites, et qui semblent tirer leur origine du noyau.

La cellule tout entière ou presque tout entière peut être envahie par les granulations pigmentées, au point d'être transformée en un « amas de pigment ». Celui-ci est constitué: *a*) par des grains de pigments proprement dits ; *b*) par des sphérules un peu plus grosses ; *c*) par des masses volumineuses, portions de protoplasma modifié qu'il convient, par ce fait, de séparer nettement de deux autres éléments (fig. 3o).

Chaque amas contient, en outre, un noyau plus ou moins déformé, mais toujours intact.

Ainsi transformée, la cellule se trouve généralement entourée par

ses voisines, qui affectent une disposition rayonnante. Puis peu à peu la cellule, désagrégée, tombe totalement ou en partie dans

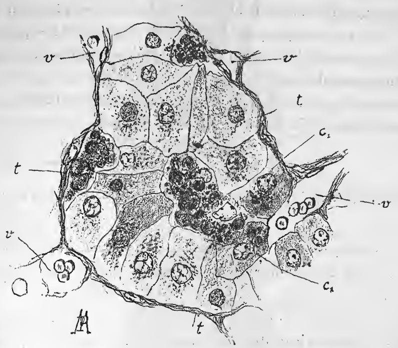


FIG. 26. — *Amas de pigment.* — Liquide de Tellyesniczky. — Rouge Magenta. Carmin d'indigo picrique. — Zeiss. Obj. apochrom. imm. homog. 2 mm. 1,30. Oc. de Huyghens. 1. Projection sur la table de travail. Gross. = 650. Cobaye mâle adulte.

Coupe transversale d'un cordon glandulaire de la couche réticulée au voisinage de la substance médullaire. On voit un cercle de cellules, cylindriques d'aspect, entouré par des travées conjonctives *t*, qui comprennent dans leur épaisseur des capillaires sanguins *v*. Au centre de ce cercle, deux cellules, dont on voit encore les noyaux, sont complètement transformées en un *amas de pigment*. Celui-ci est constitué par de grosses masses et par des grains plus fins. A gauche et en haut se remarquent deux autres amas pigmentaires. A droite, en bas, au voisinage d'un capillaire sanguin qui n'a plus d'endothélium et qui est situé hors d'une travée conjonctive, deux cellules (c_1) sont en voie de transformation pigmentaire. Cette évolution achevée, elles tomberont aisément dans le courant circulatoire.

le sang. Ce passage s'effectue, d'ailleurs, avec une grande lenteur.

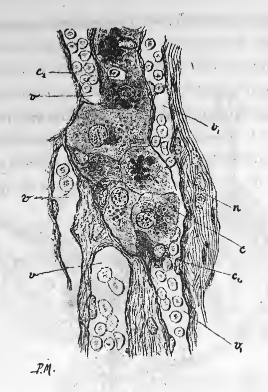


Fig. 27. — *Chute des amas de pigment dans le sang.* — Liquide de Flemming. — Rouge Magenta. Carmin d'indigo picrique. — Zeiss. Obj. apochr. imm. homog. 2 mm. 1,30. Ocul. comp. 4. Projection sur la table : réduct. Gr. = environ 650 ; cobaye mâle adulte.

Dans la région très vascularisée qui s'étend entre la substance médullaire et la couche réticulée, les cordons glandulaires sont réduits à quelques cellules, qui s'insinuent entre les nombreux capillaires (v) et les troncs nerveux (n) qui parcourent les travées conjonctives.

La figure représente un de ces cordons, qui, en c, a rompu la paroi d'un capillaire v_1 et fait saillie dans la lumière de celui-ci. En c_1, un élément complètement transformé tombe au milieu des globules rouges. En haut de la figure, en c_2, la désintégration cellulaire s'effectue également et l'on peut remarquer un globule rouge qui a pénétré (par une voie visible sur une coupe voisine) dans une perte de substance du cytoplasme.

Divisions nucléaires et rôle germinatif de la couche glomérulaire des capsules surrénales du cobaye (11).

Un fait étant constaté, savoir, la dégénérescence pigmentée et la disparition des cellules dans les couches centrales de la corticale,

il fallait trouver comment pouvait se faire le remplacement des cellules disparues.

En examinant les couches périphériques de la substance corticale, on constate qu'il y existe une véritable zone génératrice.

Dans la glomérulaire même et dans les deux ou trois premières assises cellulaires de la fasciculée graisseuse, s'observent des mitoses (1).

Aux confins de la glomérulaire et de la fasciculée graisseuse existent, en outre, de nombreuses cellules en voie de division directe,

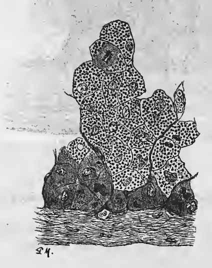


FIG. 28. — Couche glomérulaire et début de la spongieuse avec une mitose.

ainsi qu'en font foi la forme typique de leurs noyaux. Ces divisions amitosiques ne se trouvent que dans cette région et toujours beaucoup plus nombreuses que les viscères (fig. 29).

On peut donc conclure que, s'il y a destruction de cellules dans les couches centrales de la substance corticale, il y a genèse de cellules dans les assises périphériques de la glande. La partie la plus interne de la zone glomérulaire devient tout spécialement une zone germinative.

Et l'on doit tout naturellement déduire de ces faits qu'entre la périphérie et le centre de l'organe se produit une migration lente

(1) Ce fait avait déjà été signalé.

des éléments glandulaires, migration au cours de laquelle un seul

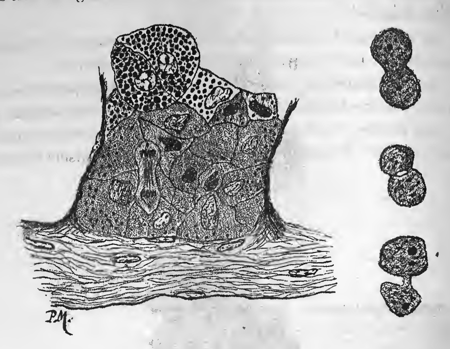


Fig. 29. — Trois noyaux des cellules glomérulaires en voie d'amitose. Gr. = 1.400.
Un cul-de-sac de la glomérulaire avec une karyokinèse (Exception). Gr. = 650. Gouttelettes de graisse dans les cellules.

et même élément passe par une série de phases, caractérisées chacune par un aspect et un chimisme spéciaux.

Sur le pigment des capsules surrénales (cobaye) (20).

Cette note est une réponse à un article du professeur Diamare paru dans l'*Anatomischer Anzeiger*. Elle établit par de nouvelles préparations : 1° que certaines des cellules de la fasciculée et de la réticulée du cobaye sont complètement transformées en amas de pigment (fig. 30). Ces amas de pigment sont constitués par l'agglomération dans une cellule d'un grand nombre de granulations pigmentées dont les réactions colorantes vis-à-vis du rouge neutre semblent

indiquer qu'elles peuvent être rapprochées des « grains de ségrégation » de Renaut.

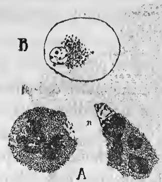


Fig. 30. — Substance corticale (zone réticulée) de cobaye dissociée dans l'humeur aqueuse à l'état frais.

A, Amas de pigment avec leur noyau *n* (le noyau de gauche est mal venu) ; — *B*, Cellule avec granulations de pigment.

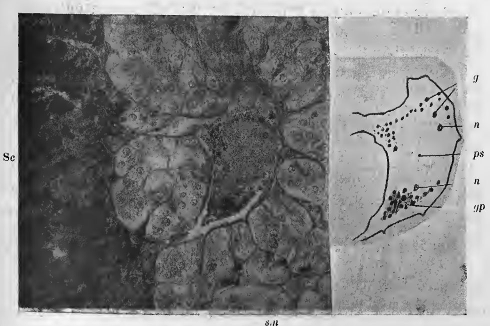


Fig. 31. — Coupe de médullaire surrénale montrant de la graisse et du pigment dans la veine centrale (photographie du docteur Benoît).

S c. substance corticale ; — *sm*, substance médullaire. A droite, schéma du contenu de la veine : *g*, graisse ; — *gp*, graisse et pigment incorporés dans le caillot sanguin rétracté ; — *n*, noyau d'une cellule corticale ; — *n'*, noyau avec débris de cellules ; — *ps*, plasma sanguin, très granuleux.

2° Que les cellules surchargées de pigment peuvent être entraînées par le courant sanguin. Dans cette note j'assimile, en outre, la cellule surrénale surchargée de granulations pigmentées à une cellule d'un rein d'accumulation d'Hélix.

Graisse intra-nucléaire dans la surrénale des mammifères (19).

Chez certains mammifères, aussi bien jeunes qu'adultes, les noyaux des cellules de la substance corticale des surrénales peuvent présenter des enclaves graisseuses.

Ces noyaux, de forme normale, à chromatine parfaitement colorable, existant dans des cellules dont la fonction est d'élaborer de la graisse et qui ne sont nullement en dégénérescence ou en surcharge, rencontrés enfin chez des animaux sains de tout âge, sont des noyaux *normaux*.

L'existence de cette graisse dans le noyau, c'est-à-dire dans un milieu *phosphoré*, est particulièrement remarquable au niveau de cellules glandulaires dont le cytoplasma contient lui-même une lécithine, *graisse phosphorée*.

En effet, la présence d'enclaves de même nature chimique dans le noyau et dans le cytoplasma d'une cellule sécrétante semble bien une preuve tangible de la participation effective du noyau à l'acte sécrétoire.

Évolution de la corticale surrénale du cobaye avec l'âge de l'animal (22).

En examinant les capsules de cobayes mâles d'âges différents et connus on peut constater que si le jeune possède une riche couche graisseuse et presque pas de couche pigmentée, l'adulte, au contraire, possède une pigmentée généralement plus forte que la graisseuse.

Comme on ne constate jamais de figures de division dans les cellules de la couche pigmentée et que l'on en constate un grand nombre à la périphérie de la couche graisseuse, il faut bien admettre que la couche pigmentée naît de la couche graisseuse, qui seule se régénère par naissance de nouvelles cellules.

La substance corticale surrénale du cobaye ne comporte donc en réalité *qu'une seule sorte de cellules*. Cet unique élément revêt des caractères morphologiques différents et successifs en rapport avec son cycle fonctionnel : la sécrétion d'un corps gras spécial est au début de ce cycle ; la concrétion de granulations pigmentées, à la fin.

Note sur les cellules à corps sidérophiles de la capsule surrénale chez le cobaye (23).

Lorsque l'on examine à l'état frais, par dissociation dans l'humeur aqueuse, une cellule de la couche fasciculée interne ou de la couche réticulée (couche pigmentée) de la capsule surrénale du cobaye, on ne constate aucune des formations qui y ont été décrites après fixation (corps sidérophiles, filaments ergastoplasmiques, trophospongium).

Au pourtour de la cellule se trouve un cytoplasma *anhiste*, au sein duquel on ne peut voir aucun détail de structure, quelle que soit la méthode de coloration vitale ou d'éclairage employée ; tandis qu'au voisinage du noyau existe un cytoplasma granuleux plus ou moins riche en enclaves graisseuses ou pigmentées.

On peut constater directement sous le microscope, ou sur des coupes provenant de fragments d'une même pièce fixés dans différents fixateurs, que ceux-ci produisent dans le cytoplasma hyalin, anhiste, de ces cellules des phénomènes de rétraction et de coagulation : ceux-ci se traduisent par l'apparition de filaments ou de fissures plus ou moins régulièrement ordonnés (voir la planche et sa légende). On peut déduire de ce fait que le cytoplasma de ces

LÉGENDE

Cellules à corps sidérophiles traitées par des fixateurs différents.

Toutes ces cellules, *provenant d'une même capsule surrénale*, ont été dessinées à la chambre claire d'Abbe, à la hauteur de la table de travail. Les figures 1, 2, 4, 5, 6 étaient observées à l'aide de l'objectif Zeiss, apochromat imm. homog. 2 millimètres, 1,30, et de l'oc. comp. 6 ; la figure 3 avec le même objectif et l'oc. comp. 12.

Les dessins ont été réduits d'un tiers, ce qui donne un grossissement de 865 d. environ. (1.730 pour la figure 3).

Fig. 1. — *Cellule dissociée à l'état frais dans l'humeur aqueuse.* Gr. = 865.

P = granulation pigmentée ; G = gouttelette graisseuse ; C = cytoplasma anhiste homogène.

Fig. 2. — Coupe par congélation de pièce fixée au *formol acétique*, coloration par l'acide osmique. Gr. = 865.

Cette coupe montre en C les filaments en bordure ; en R les filaments en réseau ; en P les filaments en peloton formés par l'action du fixateur au sein du cytoplasma anhiste, et colorés par l'acide osmique ; E = cytoplasma granuleux, paranucléaire, contenant les enclaves pigmentées et graisseuses ; F = cellule complètement imprégnée par le corps gras (même aspect par le Bouin, le Zenker, le Tellyesniczky, le sublimé).

Fig. 3. — Une cellule fixée par l'*acide trichloracétique*,

montrant des fissures cellulaires dans le protoplasma homogène, simulant des canalicules intracellulaires. Gr. = 1730.

Fig. 4. — Coupe par congélation de pièce fixée au *formol pur* ; coloration par l'acide osmique ; montage au baume. Gr. = 865.

Cette coupe montre en C une cellule complètement imprégnée par le corps gras ; en F une des fissures produites par la fixation dans le cytoplasma anhiste ; en P une tache arrondie au sein du cytoplasma, correspondant au corps gras d'imprégnation condensé au moment de la fixation, tache qui, dans un fixateur acide, aurait pris l'apparence d'un peloton ; en Q une bande colorée en noir et fissurée, bordant la cellule, correspondant au cytoplasma hyalin périphérique et se traduisant par des filaments en bordure sur la préparation reproduite figure 2 ; en R une tache analogue à P, mais plus étalée et qui aurait fourni un réseau de filaments. Au pourtour des noyaux, dont la chromatine n'est nullement visible à cause du mode de fixation, on voit le cytoplasma granuleux et ses enclaves.

Fig. 5. — Coupe d'une pièce fixée dans l'*acide osmique* à 2 p. 100. — Inclusion à la paraffine par l'éther de pétrole ; montage dans le médium d'Apathy. Coloration par l'hématoxyline au fer. Gr. = 865.

Cette coupe montre en C une cellule complètement imprégnée ; en F une des fissures produites dans le cytoplasma anhiste, au pourtour des flaques irrégulières dues à la coagulation de la substance d'imprégnation.

Dans le cytoplasma granuleux s'observent de fines gouttelettes graisseuses et des granulations pigmentées, les unes et les autres noircies par l'hématoxyline au fer.

Fig. 6. — *Cellules de la couche graisseuse.* Même coupe que la figure 4. Fixation au *formol à 1/3 pur*. Coloration par OsO^4. Montage au baume. Gr. = 865.

On peut remarquer que l'une des cellules a eu tout son cytoplasma coloré électivement par l'acide osmique ; une autre, voisine, n'est colorée qu'en bordure. La cellule colorée semble pressée entre ses voisines ; ses gouttelettes graisseuses étaient plus petites et moins régulièrement sphériques que celles des cellules contiguës.

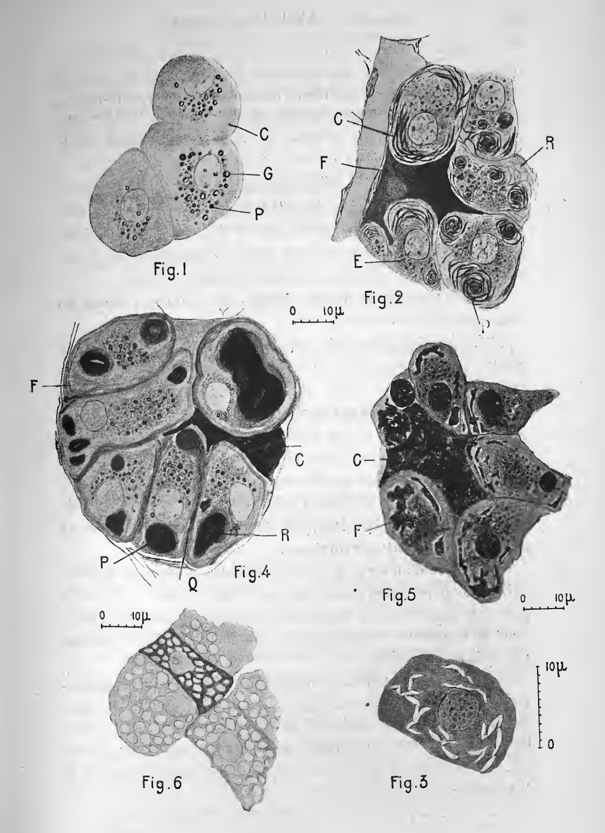

C
G
P
Fig.1
C
F
R
E
Fig.2
0 10μ
F
C
P
Q
R
Fig.4
C
F
Fig.5
0 10μ
0 10μ
Fig.6
10μ
0
Fig.3

FIG. 32.

cellules est, en partie, singulièrement fluide, puisque les fixateurs les meilleurs (liquides de Bouin, de Zenker, de Tellyesniczky) ne peuvent fixer les cellules dans leur aspect vivant. Seul l'acide osmique donne un bon résultat, s'il agit immédiatement sur la cellule.

A quelle cause est due cette consistance spéciale du cytoplasma ? L'action de l'acide osmique, des colorants physiques des corps gras et de la méthode à l'hématoxyline au fer sur des coupes faites par congélation et provenant de pièces fixées au formol pur, au formol acide, au liquide de Bouin, permet de se rendre compte :

1° Que le cytoplasma hyalin, anhiste, des cellules contient un corps gras à l'état d'imprégnation ;

2° Que ce corps gras est, vraisemblablement, un acide ou un groupe d'acides de la série $C^4H^2O^{2n}$ (acides gras ne réduisant pas OSO^4) ;

3° Que cet acide n'est pas libre : le cytoplasma est ainsi constitué par une combinaison d'acide gras et d'albumine ou *licithalbumine* ;

4° Qu'il n'est point pur, mais bien mélangé avec une substance réductrice de OSO^4, susceptible elle-même de produire la sidérophilie, substance qui peut être l'*adrénaline*, dont la présence a été chimiquement décelée par Dor, puis par Abelous, Soulié et Tonjean au niveau de la corticale surrénale.

La présence d'un corps gras *imprégnant* les cellules de la fasciculée et de la réticulée, corps gras que l'OSO^4 montre voisin de la graisse *en gouttelettes* de la couche spongieuse, est un nouvel argument en faveur de la transformation des cellules de la fascicule réticulée (couche pigmentée).

On constate enfin toutes les transitions entre des cellules simplement bordées de cytoplasma fluide et d'autres complètement transformées ; d'une façon générale, en outre, la coloration du corps gras d'imprégnation est d'autant plus facile et son abondance est d'autant plus grande que l'on se rapproche de la limite centrale de la corticale.

Il semble donc que la fluidification du cytoplasma des cellules soit le terme d'une évolution spéciale, évolution parallèle à l'évolution pigmentaire.

Sur la couche germinative de la corticale des surrénales chez le cobaye (24).

Cette note s'élève contre une théorie édifiée par Bernard et Bigart et suivant laquelle les cellules de la corticale surrénale proviendraient toutes des éléments situés *dans la couche moyenne* de la corticale.

J'insiste au contraire sur l'existence de nombreuses figures de division amitosiques *exclusivement* à la périphérie de la glande, divisions amitosiques qui doivent faire placer à ce niveau la couche génératrice d'où découlent toutes les formes cellulaires de la corticale.

Sur la présence de cristaux de pigment dans la surrénale chez le cobaye, le cheval et la vache (21).

Dans les capsules de femelles ayant eu de nombreuses grossesses ; dans les capsules saines de mâles ayant été traités pendant longtemps par un sérum antituberculeux ; dans les capsules d'individus âgés, j'ai trouvé dans les couches les plus centrales de la zone pigmentée des cristaux aciculaires de pigment.

Ceux-ci m'ont paru représenter une charge maxima de la cellule en pigment.

Ces cristaux constituent un caractère qui permet une fois de plus de rapprocher la cellule du corps jaune et la cellule interstitielle de testicule de la cellule surrénale. On peut faire de ces trois éléments des sortes de cellules excrétrices, homologues des cellules de Leydig ou des cellules des reins d'accumulation.

Importance fonctionnelle de pigment de la surrénale (27).

La couche pigmentée de la surrénale du cobaye augmente d'importance au fur et à mesure que l'animal vieillit ; les capsules d'animaux surmenés par des grossesses successives ou chroniquement intoxiqués présentent une telle quantité de pigment que celui-ci peut prendre l'aspect de cristaux dans la cellule ; enfin, dans certains cas de capsulectomie unilatérale (3 cas), la capsule laissée en place contient moins de graisse et plus de cellules à formations osmo-sidérophiles, c'est-à-dire cellules précédant le stade pigmenté.

De ces faits, il semble résulter que l'hyperpigmentation est un signe d'hyper-épinéphrie avec lequel coïncide aussi la diminution de la graisse.

CORPS JAUNE

Sur certaines cellules des corps jaunes chez le cobaye (25).

Certaines cellules à lutéine du cobaye présentent, à partir du quinzième jour de l'évolution du corps jaune, des modifications structurales qui permettent de les identifier aux cellules de la couche pigmentée de la corticale surrénale.

Ces modifications structurales consistent dans l'imprégnation du cytoplasma par un corps gras, vraisemblablement un acide gras, qui reste combiné aux albumines du corps cellulaire. Cette constitution de la cellule se traduit à nos yeux seulement après l'action des fixateurs, par la présence, dans le corps cellulaire, d'enclaves filamenteuses en forme de pelotons, dont l'aspect et les caractères histo-chimiques sont identiques aux corps sidérophiles de la cellule corticale surrénale (fig. 33).

Les mêmes enclaves si spéciales se retrouvent dans certaines des cellules interstitielles du testicule (cobaye).

Je n'ai jamais trouvé de telles enclaves dans d'autres cellules de l'organisme que celles désignées ci-dessus.

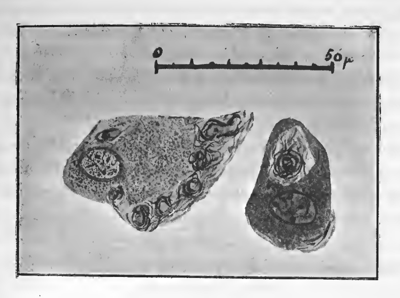


Fig. 33. — Deux cellules à lutéine, privées de gouttes graisseuses mais avec formations filamenteuses osmophiles.

Evolutions des « corps osmophiles » inclus dans les cellules à lutéine du cobaye (26).

Les filaments ou corps osmophiles de la cellule à lutéine, que j'ai décrits dans une note précédente et qui sont identiques aux formations filamenteuses sidérophiles des cellules surrénales, n'existent pas d'emblée dans la cellule à lutéine.

Celle-ci commence par sécréter de la graisse ; puis, vers le cinquième jour de son existence en tant que cellule du corps jaune, elle résorbe cette graisse ; alors seulement on peut par la fixation provoquer l'apparition dans son cytoplasma des corps osmophiles.

A partir de l'expulsion du fœtus, la graisse apparaît de nouveau en très grande quantité dans la cellule, mais cette graisse est pig-

mentée ; en même temps les corps osmophiles disparaissent rapidement.

En résumé : sur le corps jaune où presque toutes les cellules évoluent à la fois, on peut aisément constater qu'à un stade graisseux succède un stade riche en formations osmophiles, lequel cède la place à un stade de graisse pigmentée.

L'apparition du corps osmophile dans la cellule semble donc lié à une imprégnation graisseuse du cytoplasma, conséquence elle-même d'une résorption de graisse.

Cette imprégnation coïncide avec la période d'activité du corps jaune de gravidité : aussi le corps osmophile est-il intimement lié à la fonction de la glande, c'est un signe précis que la cellule travaille.

Parallèle entre le corps jaune de la cortico-surrénale chez le cobaye (27).

En étudiant le corps jaune du cobaye au cours de la grossesse, on constate que la cellule à lutéine évolue. Elle ne reste pas toujours semblable à elle-même et passe par une suite de phases, dont les plus importantes sont un stade de sécrétion graisseuse, un stade de formation de corps osmophiles, un stade de pigmentation. Chacun de ces stades représente précisément un des aspects que j'appellerai fondamentaux de la cellule cortico-surrénale. De plus, ils se succèdent dans l'évolution de la cellule à lutéine dans l'ordre où l'on rencontre les aspects fondamentaux de la cellule surrénale lorsqu'on examine cette glande (corticale) en allant de la périphérie au centre, c'est-à-dire en allant de la cellule surrénale jeune à la cellule surrénale vieille.

Grâce à une triple analogie d'origine, de structure et d'évolution, on peut ainsi assimiler la cellule à lutéine à la cellule corticale surrénale et *faire du corps jaune de gravidité une corticale surrénale temporaire*.

Les notes dont on vient de lire le résumé, touchant la capsule surrénale et le corps jaune, sont comme des jalons plantés sur la route que je me suis proposé de parcourir au début de mes recherches. Elles doivent faire partie d'un ensemble important, qui traitera des glandes antitoxiques et au sujet duquel un pli cacheté a été déposé par moi à la Société de Biologie en 1903.

Mais les difficultés qui entourent la récolte d'un matériel embryologique complet, la multiplicité nécessaire d'expériences variées et très longues — j'ai des animaux depuis un an et demi en observation — m'ont empêché jusqu'à présent de mettre au jour ce travail.

Pourtant, il m'est facile de relier les différents points que j'ai déjà acquis et d'établir autrement que sur une hypothèse toute une partie de l'histo-physiologie de la glande surrénale. Je puis encore situer cette glande à la place qu'elle doit occuper en histologie générale.

a) Histo-physiologie de la surrénale.

L'histo-physiologie d'un organe est l'exposé du rôle joué par chacune de ses cellules dans l'accomplissement de sa fonction. Il faut le plus souvent connaître cette fonction avant de pouvoir faire l'histo-physiologie, quoique, pourtant, une structure puisse faire prévoir souvent une fonction déterminée. Quoique nous ne possédions pas la notion complète de la fonction surrénale, nous pouvons néanmoins admettre deux faits, qui sont bien acquis à la suite des belles recherches d'Abelous, de Langlois et d'Albanèse.

La surrénale sécrète une substance hypertensive : *fonction hypertensive.*

La surrénale jouit d'un pouvoir destructeur vis-à-vis des déchets de la vie du muscle ou même de poisons exogènes (atropine Abelous) : *fonction antitoxique.*

Pour l'histologiste, la première de ces fonctions de la surrénale

réside dans la substance médullaire. Celle-ci nous apparaît comme une glande typique à sécrétion interne (Grynfeltt) ; or les cellules sont chargées de granulations présentant les réactions colorantes de l'adrénaline [12, 13, 14] et nous admettons, par définition, qu'une glande dont les cellules contiennent un produit défini, sécrète ce produit.

Jusqu'à ces derniers temps, la sécrétion de l'adrénaline semblait être l'apanage exclusif de la médullaire. Le rôle de la corticale surrénale dans l'élaboration du produit hypertensif n'était pas soupçonné. Mais les travaux tout récents d'Abelous, Soulié et Tonjean sont venus changer la face des choses ; ces auteurs ont trouvé et dosé dans la corticale, après macération aseptique, une substance ayant même réaction colorante et même effet physiologique que l'adrénaline.

Fort de cette donnée, j'ai pensé que la colorabilité de certaines cellules corticales, dites *sidérophiles*, pouvait tenir à la présence d'adrénaline dans ces cellules, mais d'adrénaline unie à un corps gras [23]. Peut-être alors faudrait-il admettre que l'adrénaline, qui est manifestement contenue dans les cellules de la médullaire, est élaborée par celles-ci aux dépens d'une substance, sorte de pré-adrénaline, fournie par la glande corticale.

Cette hypothèse ne s'est pas présentée à mon esprit sans aucun fondement matériel, mais bien après la constatation suivante : il y a parfois dans les capillaires de la couche corticale de longues traînées sidérophiles ou osmophiles prenant naissance dans le vaisseau au niveau de cellules corticales jouissant des mêmes affinités tinctoriales. Il semble qu'il y ait ainsi évacuation dans les vaisseaux d'une substance spéciale.

Si les bases cytologiques de la sécrétion hypertensive de la surrénale sont encore pour moi hypothétiques, il n'en est pas ainsi pour la fonction antitoxique.

La surrénale du cobaye comporte schématiquement une série de couches concentriques, qui sont, à partir de la périphérie :

Une zone de cellules tassées, avec peu d'enclaves, comprenant mitoses et amitoses;

Une zone très riche en amitoses et en cellules plus petites formant par endroits des sortes de nids;

Une zone très riche en graisse, et où se trouvent encore des mitoses ;

Une zone très riche en graisse à gouttes bien calibrées, sans mitoses;

Une zone moins riche en graisse, à gouttes de calibre différent: zone des franges ;

Une zone pauvre en graisse, mais riche en formations osmo-sidérophiles ;

Une zone riche en granulations pigmentées où les amas de pigments abondent et où on les voit s'effriter dans la lumière des vaisseaux.

De l'une à l'autre de ces couches les transitions sont insensibles.

Ceci dit sur la structure schématique, deux faits frappent tout d'abord au point de vue morphologique pur.

L'existence d'une zone desquamative centrale [5, 10] et l'existence d'une zone germinative périphérique [11, 22, 24]. On est, dès lors, obligé d'admettre, comme on le fait pour un simple épithélium de recouvrement tel que celui de la peau, une *évolution* de la cellule de la corticale entre la périphérie et le centre. Aucune travée conjonctive de quelque importance, aucun autre vaisseau que des capillaires embryonnaires ne peut d'ailleurs mécaniquement entraver cette évolution.

Et maintenant que trouvons-nous, entre ces deux zones extrêmes la germinative et la desquamative? Une couche moyenne comprenant des cellules graisseuses vers le dehors et des cellules à corps sidérophiles vers le centre. Etant donnée l'évolution de la cellule de la périphérie vers le centre, les cellules à corps sidérophiles proviennent des cellules à gouttes de graisse.

Mais que sont ces corps sidérophiles ? Ils manifestent, à nos

yeux, *une imprégnation du cytoplasme par un acide gras* [23]. L'imprégnation provient ainsi d'une résorption.

Que se passe-t-il au moment de cette résorption ? La graisse est une lécithine [4, 6]; le corps gras d'imprégnation, qui paraît combiné au cytoplasma, est un acide gras [23] ou un complexe d'acides gras. C'est-à-dire qu'en cette zone de résorption se sont formées des *lécithalbumines*, ces corps *antitoxiques* découverts par Liebermann et constitués par l'union du copule acide des lécithines avec une albumine. Peu après, les cellules vont se charger de granulations pigmentées.

Or, qu'est-ce qu'un pigment ?

Nombre de faits zoologiques ou cytologiques, qu'il serait trop long de rapporter ici (V. Bohn, l'*Évolution du pigment*), montrent que le pigment apparaît dansles organismes ou les cellules au cours ou à la suite d'actions extérieures nuisibles (1). Le pigment peut être considéré, dans toute la série animale, comme un mode de réaction de l'organisme ou de la cellule à une intoxication. S'il apparaît particulièrement dans les cellules excrétrices dont la sensibilité aux toxines fait précisément la fonction, il se montre, plus généralement, dans toute cellule vieillie, c'est-à-dire qui a été au maximum exposée à l'action de causes extérieures quelconques nuisibles.

Bref, peu après le moment où la cellule s'est plus ou moins transformée en une petite masse de lécithalbumine antitoxique, elle se charge d'un pigment, signe qu'elle réagit à une intoxication.

C'est donc en cette zone de la surrénale où la graisse disparaît pour faire place au pigment que la glande travaille de sa fonction antitoxique. Ce pigment, la cellule l'accumule au fur et à mesure qu'elle fonctionne, jusqu'à ce que, transformée en un amas de granulations sans doute inoffensives parce que insolubles, n'ayant plus de cytoplasma [10, 20], n'ayant qu'un noyau dégénéré [20], elle tombe dans un capillaire et soit emportée [5, 10, 20].

(1) Bohn, *l'Évolution du pigment.*

Que s'il fallait encore d'autres arguments en faveur de l'évolution de la cellule surrénale, nous les trouverions dans l'étude de l'apparition et du développement de la couche pigmentée chez le jeune [22, 28], dans l'étude de l'évolution du corps jaune [25, 26, 27]. Ce dernier passe en effet, par trois stades [26] : stade graisseux, stade d'imprégnation, stade de pigmentation, schématiquement identiques aux trois aspects fondamentaux de la cellule corticale surrénale. Or, dans le corps jaune, il n'y a pas de doute que ces stades successifs soient parcourus par la même cellule.

b) *Signification de la surrénale.*

Nous pouvons envisager maintenant la surrénale d'un point de vue plus élevé et chercher quelle est sa signification en histologie et en physiologie générales [28].

Née de l'épithélium *cœlomique* (Soulié), la cellule corticale surrénale élabore de la graisse, de la lécithine, comme bien d'autres cellules, ses sœurs d'origine : cellules œufs, cellules folliculaires, cellules sertoliennes. N'y a-t-il pas, au surplus, bien bas dans la série, d'autres cellules cœlomiques qui, sur place même, s'hypertrophient, se chargent de graisse et jouent également un rôle antitoxique? Je fais allusion ici aux cellules chloragogènes des annélides (Cuénot).

La graisse, *graisse spéciale*, une fois sécrétée, se trouve utilisée par la cellule qui se pigmente alors de plus en plus : c'est ce que font chez les invertébrés certaines cellules conjonctives, les cellules de Leydig, les cellules des reins d'accumulation des mollusques. Aussi ferons-nous de la surrénale et du corps jaune, qui n'est qu'une surrénale temporaire, des organes excréteurs, véritables REINS D'ACCUMULATION.

***

N. B. — Les numéros situés entre crochets daus les dernières lignes de cet ouvrage renvoient aux notes où se trouvent exprimés les faits donnant naissance aux idées émises.

TABLE DES MATIÈRES

27-5-07. — Tours. Imp. E. Arrault et Cie.